



# Función gonadorreguladora de la leptina

José María Tovar Rodríguez,\* Aquiles Ayala Ruiz\*\*

## RESUMEN

Desde el descubrimiento de la leptina (del griego *leptos*, que significa delgado) hace más de 50 años, se le consideró como una hormona que modifica la obesidad, sin embargo, a esta hormona se le ha implicado en diferentes funciones que afectan la reproducción en mamíferos, como es el inicio de la pubertad, acciones específicas sobre el tejido nervioso que produce la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH), sobre el testículo y el ovario, por lo que su función en el organismo repercute no solamente como hormona antiobesidad, sino como una hormona indispensable para la continuación de las especies sobre todo en mamíferos como el ser humano, por lo que aún continúa en investigación.

**Palabras clave:** Leptina, pubertad, hormona liberadora gonadotropinas, obesidad, testículo y ovario.

## ABSTRACT

The discovery of leptin (Greek: Leptos, meaning thin), fifty years ago, at this hormone is considerate that modify the obesity, however is implicate in different functions that affect the reproduction in mammals, like the beginning the puberty, specifics actions over the nervous tissue that produce the Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), testis and ovary, however this functions in the body still in investigation not only like ant obesity hormone but one hormone essential the species continuity.

**Key words:** Leptin, puberty, gonadotropin releasing hormone, obesity, testis and ovary.

## INTRODUCCIÓN

### *Regulación del apetito por el hipotálamo*

El incremento en el apetito, si es temporal o permanente, invariablemente culmina en incremento de peso y obesidad. Por otro lado, la anorexia, debida a causas psicobiológicas o en respuesta a infecciones agudas o crónicas, inflamación o trauma, es seguida por la pérdida de peso en forma severa.

Se reconoce actualmente que la expresión del apetito es químicamente dirigida por el hipotálamo. Un sutil y progresivo desequilibrio en esta señalización neuroquímica producida por factores ambientales, genéticos u hormonales conduce hacia hiperfagia o anorexia. Este avance conceptual nos ha llevado no sólo a la identificación y caracterización de una multitud de neurotransmisores/neuromoduladores que propagan, transmiten o terminan los impulsos que estimulan el apetito.

La información obtenida ha cambiado nuestra visión sobre el control hipotalámico del apetito y ayudado a

detallar los atributos mecánicos de señales localmente derivadas en regular la homeostasis de energía.

Estos conocimientos se han cristalizado en seis categorías:

1. Incrustado en el control de la cadena de una multitud de funciones hipotalámicas. Existe un circuito distinto en la regulación del apetito, este circuito está compuesto de una red interconectada de caminos que emiten señales orexigénicas y anorexigénicas.
2. Las neuronas que producen las moléculas de señal orexigénica y anorexigénicas están sujetas a la modulación por el medio interno, que comprende una variedad de moléculas hormonal y biológicamente activas. A este respecto, la identificación reciente de una proteína producida por los adipocitos, la **leptina**, ha renovado el interés de los mecanismos de retroalimentación entre los adipocitos y el circuito hipotalámico que regula el apetito.
3. Una cascada de eventos neuronales temporalmente relacionados en varios componentes de la red que

\* División de Investigación, Departamento de Biología de la Reproducción Humana. Hospital Juárez de México. Secretaría de Salud. México, D.F.

\*\* Departamento de Biología de la Reproducción Humana. Dirección de Investigación y Enseñanza del Hospital Juárez de México. México, D.F.

regula el apetito precede a los episodios de alimentación.

4. Existe evidencia que sostiene la participación de un circuito neuronal distinto para el inicio oportuno de la expresión del apetito y la desintegración de este control puede resultar en el consumo inapropiado del alimento.
5. Un déficit en la disponibilidad de las señales orexigénicas al nivel de la señal de transducción, ya sea temporal o permanente, puede perturbar la dinámica del receptor postsináptico que termina en hiperfagia e incremento en la ganancia de peso corporal, indistinguible de la producida por la producción y liberación excesiva de señales orexigénicas.
6. Coexistencia y coliberación de señales orexigénicas, junto con la superposición redundante y los caminos interconectados de señalización orexigénica y anorexigénicas dentro del hipotálamo, provee un microambiente en donde las perturbaciones sutiles disparan la señalización en favor de la hiperfagia no regulada, más que la anorexia.

### ***Sustrato anatómico para la regulación del apetito***

Históricamente pocos núcleos en el hipotálamo basal se han visto como cruciales en la regulación de la homeostasis diaria de energía, especialmente de aquellos sitios conectados con mecanismos neurales que afectan el apetito. La inferencia que sitios hipotalámicos, tales como el núcleo ventromedial (NVM), núcleo dorsal medio (NDM), núcleo arcuato (ARC), núcleo paraventricular (NPV) e hipotálamo lateral (HL), contienen mecanismos neurales que afectan la conducta alimentaria. Se basaron en numerosos estudios que emplean las lesiones discretas en el hipotálamo o sección quirúrgica de caminos neurales.

Investigación intensiva reciente, primero para la identificación de neurotransmisores orexigénicos y anorexigénicos en el hipotálamo seguidos por la identificación de sitios neuronales para su producción, liberación y campos receptivos ha cambiado el paisaje del sustrato anatómico subyacente sobre la conducta alimentaria. Hay evidencia de relaciones morfológicas entre estas neuronas que producen neurotransmisores/neuromoduladores y el hecho de que estas neuronas pueden coproducir más de una señal reguladora del apetito, ha ampliado el concepto enunciado anteriormente, que un circuito interconectado opera localmente en el hipotálamo para regular la conducta alimentaria.<sup>1</sup>

## **EL TEJIDO ADIPOSO COMO UN ÓRGANO ENDOCRINO**

Los almacenes de energía son depletados en forma intermitente durante los ciclos de sueño-vigilia y los periodos prolongados de hambruna o enfermedad. Para mantener las funciones celulares vitales, los seres humanos y otros mamíferos incorporan a su cuerpo más calorías que las requeridas para las necesidades metabólicas inmediatas y las almacenan cuando hay en exceso como glucógeno, proteínas y lípidos. El tejido adiposo comúnmente llamado "grasa", es un tipo de tejido conectivo que comprende células llenas de lípidos (adipocitos), rodeados por una matriz de fibras de colágena, vasos sanguíneos, fibroblastos y células inmunes. En ciertas áreas, por ejemplo la región del mesenterio y subcutánea, el tejido adiposo está organizado en grandes estructuras lobulares. El tejido adiposo blanco, el tipo predominante en los humanos, está caracterizado por adipocitos con una sola inclusión lipídica y núcleo excéntricamente localizado. El tejido adiposo provee un sitio virtualmente sin límites de almacenaje para triglicéridos.

El metabolismo de grasa es dependiente de los requerimientos de energía y está regulado por las señales de los nutrientes, hormonas y neuronas. Por ejemplo, la caída de los niveles de glucosa durante el ayuno estimula la lipólisis, conduciendo a la liberación de ácidos grasos, para usarse por una variedad de tejidos, por ejemplo músculo, hígado y riñones. Este encendido del metabolismo basado en los carbohidratos y la grasa está mediado por una reducción en la insulina y un incremento en las hormonas reguladoras. Por ejemplo: epinefrina, hormona de crecimiento y glucocorticoides. La oxidación parcial de los ácidos grasos también genera cetonas, las que sirven como combustible alternativo para el cerebro y otros órganos. De forma contraria, el incremento posprandial de glucosa y lípidos resulta en un transporte incrementado de ácidos grasos y lipogénesis bajo la influencia de la insulina.

Hay considerable heterogeneidad metabólica entre los diferentes depósitos adiposos. Por lo tanto, las proteínas secretadas por tejido adiposo están activamente involucradas en la homeostasis de energía y la regulación de la función neuroendocrina autonómica y función inmune, el papel endocrino del tejido adiposo está mejor caracterizado por la **leptina**. La deficiencia total de **leptina** o insensibilidad causa hiperfagia, obesidad mórbida, una variedad de anormalidades neuroendocrinas y disfunción autonómica e inmune. Otros productos secretados por el tejido adiposo incluyen esteroides sexuales y glucocorticoides, precursores peptídicos hormonales (por ejemplo:



angiotensinógeno), factores de complemento (por ejemplo: adipsina/proteína estimuladora de la acilación), citoquinas pro inflamatorias (por ejemplo: factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ], interleucina 6 [IL-6], factor de crecimiento de transformación  $\beta$  [TGF- $\beta$ ], factor tisular, inhibidor activador de plasminógeno-1 [PAI-1], Adipo Q y adiponectina). Mientras que es común que la mayoría de estos productos actúan a través de mecanismos paracrinicos o autocrinicos, otros tales como la leptina y PAI-1, circulan en cantidades que son capaces de influir sobre blancos distantes.

## LEPTINA

La existencia de un factor circulante que se incrementa con las reservas de energía y actúa en el cerebro para inhibir el hambre y adiposidad fue predicho hace más de cuatro décadas. Posteriormente, mutaciones recesivas llamadas *obeso* (*ob*) y *diabetes* (*db*), los cuales marcan obesidad marcada y diabetes en los ratones, fueron identificados. Basado en estudios parabióticos, se sugirió que el locus *ob* está asociado con la producción de un factor de saciedad circulante. Esta hipótesis fue confirmada por la clonación de los genes *ob* y *db*, los que causaron marcada obesidad y diabetes en los ratones. Mientras que el locus *db* es requerido para responder al factor de saciedad. Esta hipótesis fue confirmada por la clonación de los genes *ob* y *db* a mediados de los 90. El producto del gen *ob* fue llamado leptina (del griego *leptos* que significa delgado) debido a que ésta disminuye el peso corporal y la cantidad de grasa cuando se inyecta en el ratón.

Leptina es expresada principalmente por el tejido adiposo, aunque se han detectado niveles bajos en placenta, músculo esquelético, epitelio gástrico y mamario y cerebro. Tiene una masa relativa de 16 kDa, una estructura similar a las citoquinas y es altamente conservada entre los mamíferos. El mecanismo de secreción de la leptina no está bien comprendido. La leptina circula libre y unida y es aclarada principalmente por los riñones. El tejido adiposo y las concentraciones de la leptina plasmática son dependientes de la cantidad de energía almacenada como grasa y del estado del balance de energía. Por lo tanto, los niveles de leptina son más altos en los individuos obesos y se incrementan con la sobrealimentación. Contrariamente, los individuos delgados tienen niveles de leptina más bajos y el ayuno resulta en la reducción de la leptina circulante. La regulación nutricional de la leptina está mediada al menos en parte por la insulina, ya que la leptina disminuye en respuesta a bajos niveles de insulina y se incrementa con la alimentación o en respuesta a la estimulación con insulina.

La leptina está regulada por otros factores, algunos de los cuales se cree que afectan directamente la síntesis de leptina como los elementos regulatorios para varios factores de transcripción que han sido localizados en el gen promotor *ob*. Por ejemplo, la leptina es incrementada por glucocorticoides, infecciones agudas y citoquinas pro inflamatorias. En contraste, la exposición al frío, estimulación adrenérgica, hormona de crecimiento (GH), hormona tiroidea, melatonina, tabaquismo y thiazolidinediones disminuyen la leptina.

Los niveles de leptina son más altos en mujeres que en hombres, particularmente como un resultado de la inhibición por andrógenos, estimulación por estrógenos y diferencias relacionadas con el depósito en la expresión de leptina. La síntesis de leptina es más alta en el tejido adiposo subcutáneo que el visceral y la concentración más alta de leptina circulante en mujeres se debe en parte a una proporción mayor de grasa subcutánea.

Se han identificado ritmos diurnos y ultradiurnos de leptina. En humanos, la leptina presenta picos nocturnos y alcanza su nadir en la mañana. El ritmo diurno de leptina es recíproco a los glucocorticoides, comienza al principio de la alimentación y no parece ser afectado por la obesidad. La leptina es secretada de una manera pulsátil, positivamente correlacionada con las hormonas sexuales femeninas y aplanadas en pacientes con amenorrea inducida por el ejercicio. Aunque hay una correlación inversa entre los pulsos de leptina, adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol, el significado fisiológico de esta asociación es desconocido.

## Hormona antiobesidad vs. señal de hambre

La visión prevalente de leptina como una hormona antiobesidad cuyo papel primario es disminuir el apetito e incrementar el gasto de energía a través de su acción sobre el cerebro, se basó en las siguientes observaciones:

1. La deficiencia o insensibilidad total a la leptina como resultado de la mutación *ob* o *db* conduce a una marcada hiperfagia, obesidad mórbida y disminución del gasto de energía, que es la característica consistente con la pérdida de la regulación de retroalimentación negativa de la adiposidad.
2. La inyección periférica y en forma más potente, la intracerebroventricular (ICV) de leptina reduce el peso corporal y la masa de grasa a través de la inhibición de la ingesta de alimento e incremento en el gasto de energía en roedores.
3. Un sistema de transporte saturable en el cerebro de roedores.

4. La isoforma larga de receptor de leptina (Ob-Rb) (la cual media la señal de transducción Janus kinasas y activadores de transcripción (JAK-STAT) está localizada en el hipotálamo y otras regiones del cerebro involucradas en la alimentación y equilibrio de energía.

La leptina se sabe que inhibe el apetito y la ganancia de peso al disminuir la expresión de péptidos orexigénicos, por ejemplo, el neuropéptido Y (NPY) e incrementa los péptidos anorexigénicos, por ejemplo,  $\alpha$ -hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), la enzima transcriptora regulada por la anfetamina y la cocaína (CART).

Sin embargo, el concepto de leptina como una hormona antiobesidad debe ser reconciliado con la incapacidad de que altos niveles endógenos de leptina previenen más la obesidad. Aunque la elevación de la leptina con la obesidad parece indicar una "resistencia a la leptina", este proceso está pobremente entendido. Los mecanismos potenciales para la "resistencia a la leptina" incluyen al transportador cerebral de leptina defectuoso o señalización alterada de leptina. La proporción de leptina líquido cerebroespinal/plasma está disminuida en sujetos obesos. Los ratones obesos de Nueva Zelanda (NZO) y los obesos inducidos por la dieta son resistentes a la administración periférica de leptina, pero responden a la inyección de leptina en el líquido cerebroespinal. Esto sugiere que la resistencia a la leptina podría resultar de disminución en el transporte a zonas blancas en el cerebro. Estudios recientes han sugerido que la resistencia a la leptina puede ser mediada por inhibición de la señalización de leptina. Por ejemplo, un miembro de los supresores de la familia de señalización de citoquina, SOCS-3, es inducido por leptina vía activación STAT-3 e inhibe la señalización de leptina. La resistencia a la leptina puede también ser mediada por SH2 tirosina fosfatasa (SHP-2), como es mostrada por el aumento de la señalización de leptina cuando el SHP-2 sitio de unión de la isoforma larga de leptina está mutado.

Se ha sugerido que el papel fisiológico dominante de la leptina es de una señal entre los estados de ayuno y alimentación. La reducción en leptina durante el ayuno dispara profundas respuestas metabólicas y neuroendocrinas en roedores, por ejemplo, la supresión de GH, hormonas tiroideas y reproductivas y la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Lo que es más, los neuropéptidos hipotalámicos, por ejemplo: NPY, proopiomelanocortina (POMC) y CART responden mejor a la leptina durante el ayuno que en la sobrealimentación o en obesos promedio. Además, la leptina es común que medie respuesta a la reducción crónica en los depósitos en

grasa. La leptina es un potente mediador de inmunosupresión durante el ayuno a través de la regulación directa de linfocitos T y producción de citoquinas.<sup>2</sup>

### ***Acciones de la leptina sobre el eje reproductor. Perspectivas y mecanismos***

La disponibilidad de la energía influye sobre el bienestar reproductivo, la actividad del eje reproductor es sensible a la adecuada nutrición y almacenamiento de las reservas metabólicas, la leptina, derivada de los adipocitos, es postulada para reflejar el estado de nutrición y reservas de energía y sirve como un puente metabólico al sistema reproductor. Genéticamente el ratón obeso ob/ob (deficiente en leptina endógena) es infértil, el tratamiento de estos animales con leptina exógena estimula la actividad del sistema endocrino reproductivo e induce fertilidad en ambos sexos. Aquellos animales severamente restringidos de alimento tienen niveles circulantes reducidos de leptina, lo que está asociado con la secreción marcadamente disminuida de gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). El tratamiento de los ratones, ratas, ovejas y monos restringidos de alimento con la administración de leptina exógena revierte la inhibición inducida por la dieta de la secreción adecuada de las gonadotropinas. Se ha sugerido que la leptina juega un papel importante en el inicio oportuno de la pubertad en varias especies, aunque la evidencia de que la leptina es la señal metabólica primaria para iniciarla en alguna especie es controvertida y no se ha demostrado. A pesar de este debate, es indiscutible para todas las especies estudiadas a la fecha que los niveles adecuados de leptina en la circulación son esenciales (pero no suficientes) para la progresión de la pubertad y que el tratamiento con leptina puede revertir el retraso en la maduración sexual causada por la restricción del alimento. Estudios por hibridación *in situ*, doblemente marcados, en el cerebro de ratón, rata y mono han revelado que las neuronas hipotalámicas que expresan receptores a proopiomelanocortina (POMC) y neuropéptido Y (NPY) coexpresan el receptor a leptina, mientras que no hay evidencia de que las neuronas con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) expresen este receptor. Ambas observaciones sugieren que la leptina es una señal metabólica hacia el sistema neuroendocrino reproductivo y que bajo condiciones de inadecuadas reservas de energía, los niveles bajos de leptina actúan como puente metabólico que inhibe la actividad del eje reproductivo neuroendocrino en ambos sexos.

El sistema reproductivo del mamífero es exquisitamente sensible a la disponibilidad de energía (alimento) del





ambiente externo. Cambios agudos en el estado energético del animal pueden resultar en la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-gónada. La supresión de la secreción pulsátil de LH se ha documentado después del ayuno o restricción del alimento en muchas especies, incluyendo ratas, ratones, hámsteres, ovejas, monos y humanos. Además de estos efectos sobre el eje reproductor y en los perfiles hormonales de jóvenes adultos, la restricción del alimento puede retrasar el adecuado inicio de la pubertad y directamente afectar la conducta reproductora. El cambio calórico resultante del ejercicio intenso ha demostrado que inhibe la función reproductora en ratas y humanos y las manipulaciones farmacológicas que bloquean la movilización de glucosa con insulina o su utilización (con deoxiglucosa) también.

La secreción pulsátil de LH en animales en ayuno puede ser normalizada en horas a minutos con el reinicio de la alimentación. La supresión de LH inducida por el ayuno se cree que es consecuencia de la liberación reducida de GnRH desde el cerebro ventral en la rata.

La asociación causal entre recursos nutritivos y fertilidad está bien establecida, considerando (en la hembra) los enormes requerimientos metabólicos necesarios para el embarazo, parto y lactancia, lo consideramos como parte de la estrategia efectiva para asegurar los recursos suficientes de energía y no desperdiciarla en esfuerzos reproductivos que es poco probable que sucedan. Sin embargo, mientras que el eje hipotálamo-hipófisis-gónada es rápidamente modulado por la glucoprivación, puede no ser ésta la única señal metabólica a la cual el eje reproductor responde. Está bien establecido que las reservas del tejido adiposo de un animal pueden influir de dos formas la capacidad de reproducirse:

1. El inicio a tiempo de la pubertad (específicamente el tiempo de la primera ovulación en la hembra).
2. La capacidad de mantener la función reproductora durante la madurez.

Schneider y Wade han demostrado que el anestrus inducido por el ayuno ocurre más rápidamente en hámsteres delgados que en hámsteres obesos. Ratas mantenidas con una dieta alta en grasas tienen su primer estro más temprano que los animales alimentados con dieta baja en grasa, con la composición corporal similar entre estos animales hasta que alcanzan su primer estro. De manera similar mujeres adolescentes con frecuencia difieren en talla y peso en la menarca, pero tienen similar porcentaje de grasa corporal. La observación de que mujeres con bajo porcentaje de grasa corporal son con frecuencia amenorreicas, requiere que ésta aumente para el inicio y mantenimiento de sus ciclos menstruales.<sup>3</sup>

### ***Leptina como señal reproductiva***

En 1994 el gen para la proteína leptina fue clonado y secuenciado en el ratón y el humano. El hallazgo de que la leptina circula en el plasma en proporción a la grasa corporal llevó a la teoría de que leptina actúa como un "adipostat", una señal humoral que lleva información dependiendo de las reservas de energía. La inyección periférica y central de leptina a ratones causó pérdida de peso y redujo la ingesta de alimento. La posibilidad de una asociación entre leptina y reproducción vino a ser aparente cuando se determinó que una mutación homocigota en el gen de la leptina (ob) es el responsable del síndrome de obesidad en el ratón obeso (ob/ob). Estos ratones son infértiles (38), condición que se cree es debida a la reducción en la circulación de esteroides gonadales e insuficiente estímulo hipotálamo-hipofisiario. Se ha demostrado que la corrección de la deficiencia de leptina en el ratón ob/ob por inyecciones de leptina recombinante exógena activa el eje reproductor y restaura la fertilidad en ambos sexos en 14 días con incremento en el peso del útero y ovarios en la hembra e incremento en el peso de testículos y vesículas seminales en los machos, a pesar de la considerable pérdida de peso en los grupos. El efecto estimulador en los órganos reproductores parece tener significado funcional, ya que los ratones machos y hembras ob/ob tratados fueron capaces de aparearse posteriormente con ratones sanos. Sin embargo, estos experimentos demuestran que la pérdida de peso experimentada por los animales ob/ob no restaura la fertilidad, implicando que la obesidad sola no es causa de infertilidad del ratón ob/ob y fortalecen el hecho de que la leptina es directamente responsable de esos cambios en la capacidad reproductiva.

Los niveles circulantes de leptina disminuyen con el ayuno en roedores y humanos, indicando que los niveles de esta hormona pueden también reflejar cambios agudos en el estado metabólico. En un experimento, durante el ayuno se administró suero antileptina en el ventrículo lateral de la rata, lo que causó disminución de la pulsatilidad de LH y cese de la ciclicidad del estro. Los animales tratados con leptina tuvieron concentraciones más altas de LH y FSH, demostrando la capacidad de la leptina para contrarrestar los efectos del ayuno en la secreción de las gonadotropinas.

### ***Leptina e inicio de la pubertad***

Estudios iniciales indican que la leptina puede tener un impacto en el inicio puberal, provienen de observaciones que el ratón ob/ob y db/db son infértiles y fallan en presentar la maduración sexual normal debido a alteraciones de la función hipotálamo-hipofisiaria.

Está bien establecido que la restricción del alimento retrasa el inicio puberal, mientras que la realimentación evita este retraso. Existen modelos genéticos humanos y murinos de deficiencia de leptina que tardan en iniciar la pubertad y con el tratamiento de leptina puede establecerse un patrón secretorio pulsátil que es característico de la pubertad temprana. El ratón hembra transgénica delgada, el cual es un modelo *in vivo* de hiperleptinemia crónica con ausencia de tejido adiposo, inicia la pubertad precozmente. Se ha demostrado que la aplicación de leptina intracerebroventricular previene el retraso en la abertura vaginal causada por la privación de alimento crónico en la rata. Por lo tanto, surge la pregunta: hasta dónde la leptina puede ser un factor permisivo (mediador tónico) cuya concentración sobre cierto umbral se requiere para el inicio de la pubertad o un disparador (mediador físico) que determina el brote puberal hasta una elevación en la concentración sérica, a tiempo, apropiado de desarrollo.

La correlación temporal entre el incremento en la concentración de leptina y la iniciación de la pulsatilidad de LH sobre el periodo peripuberal se ha estudiado en varias especies. En el hombre se ha demostrado que los niveles de leptina se elevan 50% antes del inicio de la pubertad y disminuye a valores basales después de iniciada.

Se ha reportado que el incremento máximo en GH y leptina ocurre simultáneamente cerca de 10-30 días antes del inicio de la pubertad (A).

El dimorfismo sexual en las concentraciones de leptina viene a ser más evidente antes de la pubertad. En machos los niveles de leptina se elevan durante toda la infancia alcanzando un pico en los estadios iniciales de la pubertad y posteriormente declinan, mientras que éstos se incrementan progresivamente durante el desarrollo puberal en las hembras. Consecuentemente los niveles de leptina son 3-4 veces más altos en hembras que en machos. Después de la pubertad la testosterona sérica y el volumen testicular están inversamente relacionados a los niveles de leptina en machos, mientras que en las hembras, cuando se ajusta los niveles de adiposidad, el estradiol está directamente correlacionado con los niveles de leptina. Estas observaciones indican que los andrógenos y estrógenos pueden ser tomados en cuenta al menos en parte, para las diferencias en género en los niveles de leptina circulante. Esto también es sostenido por estudios *in vitro*, los cuales muestran que los andrógenos y estrógenos inhiben y estimulan la expresión y liberación de leptina de cultivo de adipocitos humanos. Por lo tanto, la pubertad representa el momento decisivo en la relación dimórfica sexual entre el eje HPG y leptina por

determinar el medio esteroide que lleva a una diferente regulación de secreción en los sexos.

Los niveles artificialmente elevados de leptina pueden ser insuficientes para revertir el retraso en el inicio de la pubertad producido por la privación de alimento, arguyendo que la leptina por sí misma no puede disparar los cambios en la secreción de GnRH requeridos para iniciar la pubertad.

En el humano como en el ratón hay un requerimiento absoluto de leptina para iniciar el desarrollo puberal, como es evidenciado por el hecho de que individuos con mutaciones en el gen de la leptina son hipogonadales e infértiles. Los niveles de leptina en niñas tienden a incrementarse suavemente sobre el periodo de desarrollo sexual, mientras que en los niños se presenta un pico de secreción alrededor del tanner 2, y declinación gradual a través de lo que resta de la pubertad.

Se considera a la leptina como un factor permisivo para el inicio del desarrollo puberal, pero por sí misma no es suficiente para iniciarla.<sup>4</sup>

### ***Mecanismos de acción de la leptina sobre la reproducción***

La investigación por los sitios de acción de la leptina comenzó con la clonación de su receptor Ob-R en ratones y humanos. El Ob-R es un receptor de membrana simple de clase I de la familia de las citoquinas y existe en diferentes isoformas (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd y Ob-Re) que derivan de divisiones alternativas de RNAm. Todas las isoformas tienen idéntico dominio de unión al ligando, pero difieren en el C-terminal. Sólo Ob-Rb contiene un gran dominio intracelular que acarrea los motivos proteicos que son necesarios para la activación de los transductores de señal JANUS quinasa y activadores de transcripción (JAK-STAT). Ob-Rb es mucho más expresado en el hipotálamo y su expresión es mucho más baja en tejido periférico, donde la isoforma predominante es ob-Ra, tiene un dominio intracelular corto (< 30 aa) que contiene sólo uno de los dos dominios unidos a JAK y no activa el camino JAK-STAT. Recientes observaciones sugieren que Ob-Ra traduce señales a través de la activación de la protein quinasa activadora de mitógeno (MAP).

Una mutación en el gen db, que codifica Ob-R, resulta en la síntesis de un receptor a leptina truncado que es carente del dominio intracelular. El ratón db/db muestra alteraciones de la función reproductora semejante al ratón ob/ob, pero el tratamiento con leptina exógena es incapaz de modificar el apetito o restaurar la fertilidad,



debido a que el defecto es a nivel del receptor. Mutaciones en los genes que codifican leptina y su receptor se han encontrado en humanos y tienen características fenotípicas similares a las mostradas por el ratón. En pacientes adultos homocigotos con mutaciones de los genes que codifican al receptor de leptina determinan el inicio temprano de la obesidad, falla para iniciar la pubertad, amenorrea primaria y características clínicas de hipogonadismo, en machos las características son escaso vello púbico y axilar, sin barba, con testículos y pene pequeños, con un patrón prepuberal de secreción de gonadotropinas. El tratamiento de un paciente de nueve años con deficiencia congénita de leptina, consistió en leptina recombinante por 12 meses, lo que condujo a una marcada reducción de peso y grasa y la aparición de un patrón secretorio pulsátil de gonadotropinas con características puberales. De la misma manera, en pacientes femeninas que han sido descritas como homocigotas en mutaciones del gen *db* que codifica un receptor truncado de leptina ocasiona pérdida de los dominios intracelulares y transmembrana, estas pacientes no inician en forma espontánea la pubertad, no tienen glándulas mamarias, escaso vello púbico y amenorrea, con estradiol bajo cuando es estimulado por hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) y FSH. Estos datos claramente indican que la señalización correcta a través del Ob-R es necesaria para la maduración sexual en mujeres.

La hiperleptinemia *in vivo* facilita el inicio de la pubertad, pero si ésta persiste crónicamente puede alterar la regulación de las señales centrales de leptina que estimulan la función reproductora o interferir con la estimulación gonadotrópica de sitios blanco periféricos, por lo que es posible que existan sitios múltiples de acción de la leptina y diferentes umbrales de concentración para los diversos efectos de leptina sobre la reproducción.

### **Leptina y secreción de gonadotropinas**

Los niveles circulantes de leptina están estrechamente relacionados con el grado de adiposidad en el animal alimentado y caen rápidamente con la restricción calórica. La señalización de la isoforma Ob-Ra se localiza principalmente en el hipotálamo, núcleo arcuato y ventromedial, áreas que controlan la ingesta de comida y conducta sexual, en estos núcleos hipotalámicos la leptina media los lenguajes periféricos de equilibrio de energía y almacenaje, asociando estatus metabólico y función cerebral. Existe mucha evidencia que indica a la leptina como una señal del hambre, media las alteraciones del eje reproductor inducidas por la desnutrición.

En anorexia nerviosa (AN) la desnutrición severa está asociada con niveles extremadamente bajos de leptina en plasma y líquido cerebroespinal, niveles bajos y apulsatilidad de gonadotropinas, función menstrual alterada y amenorrea. Los valores de leptina por debajo de 1.85 ng/mL se han asociado con amenorrea en mujeres de bajo peso y desórdenes en la alimentación, el reinicio de la menstruación está asociado con niveles de leptina por arriba de esta cifra. Sin embargo, en pacientes desnutridas el rápido incremento en leptina sérica con ganancia de peso no es concomitante con la menstruación, lo que sugiere que la normalización de los periodos menstruales puede depender de factores adicionales como los factores de crecimiento semejantes a la insulina-hormona de crecimiento (IGF-1). Estas observaciones indican que los valores de leptina por arriba de cierto valor pueden ser necesarios, pero no suficientes para el reinicio de la menstruación en pacientes con AN.

Los efectos de la leptina sobre la reproducción sugieren que involucran el metabolismo intracelular, dependiendo de la disponibilidad del suministro de combustible metabólico periférico. En hámsteres alimentados tratados con deoxiglucosa (un inhibidor competitivo de la utilización de la glucosa), con la administración de leptina sólo parcialmente se restablece la ciclicidad del estro, por lo que parece que la leptina no es capaz por sí sola de restablecer la secreción de gonadotropinas cuando el estado de distress está elevado por una alteración en el uso de combustibles metabólicos periféricos. Por lo que las acciones centrales de leptina sobre la capacidad reproductora pueden trabajar en concierto con otras señales metabólicas (por ejemplo, la disponibilidad de glucosa) para regular la actividad neuronal de GnRH.

### **Leptina y neuronas productoras de GnRH**

Observaciones *in vitro* han demostrado que la administración subnanomolar de leptina estimula la liberación de GnRH en explantes nucleares arcuatos y de la eminencia media después de la incubación en minutos. Sin embargo, cuando se utilizan concentraciones micromolares de leptina, el efecto estimulador se pierde y la producción de GnRH se disminuyó comparada con los controles. Estos datos fueron confirmados por experimentos posteriores llevados a cabo en líneas celulares neuronales inmortalizadas secretantes de GnRH (GT1-7) que expresa Ob-R. Estos datos fuertemente sugieren que leptina actúa centralmente para influir la reproducción y que los efectos estimuladores son ejercidos sólo sobre un estrecho rango de concentración de leptina.

Es debatible hasta dónde las acciones de leptina son ejercidas directamente sobre neuronas GnRH o a través de un circuito interneural. Estudios doble marcado conducidos en primates y roedores han fallado para demostrar la coexpresión de receptores a leptina y GnRH en los cuerpos celulares y la hipótesis de intermediarios neuronales entre las neuronas de leptina y GnRH es más viable. Se ha demostrado que existe abundante coexpresión de Ob-R con neuronas del neuropéptido Y, proopiometilactina (POMC) y péptido relacionado Agouti (AgRP) en el núcleo arcuato de la rata, la expresión POMC está reducida 50% en el ratón ob/ob y la administración de leptina restablece la expresión del RNAm de POMC a niveles del grupo control. Es conocido que las acciones inhibitorias de leptina sobre la ingesta de alimento está generalmente mediada por señales traducidas por receptores melanocortina, en particular por las neuronas predominantes en isoformas del receptor MC3 y MC4. Los humanos y ratones deficientes en POMC son hiperfágicos, obesos y resistentes a la leptina. El antagonismo central a la melanocortina produce un fenotipo similar. Además, la ruptura de los genes que codifican los receptores MC3 y MC4 incrementan la grasa y causan obesidad en el ratón, estudios en humanos indican que hay una alta prevalencia en la mutación del receptor MC4 (4%) en una población humana obesa. Estas observaciones sugieren que la leptina puede modificar la función reproductora por modular la disponibilidad de POMC en el cerebro.

### **Leptina e hipófisis**

El RNAm que codifica para el receptor de leptina se ha identificado en la hipófisis de la rata adulta, hipófisis humana fetal, adenomas hipofisarios e hipófisis anterior de la oveja. Por estudios con inmunohistoquímica se ha demostrado expresión de la proteína Ob-R en 29 y 90% de los gonadotropos de la pars distalis y la pars tuberalis de la hipófisis ovina anterior, respectivamente. Otros estudios confirmaron la presencia de la isoforma del receptor largo y la leptina en tejido hipofisario normal y neoplásico humano, lo que indica que la leptina tiene el potencial de regular la función hipofisaria vía mecanismos endocrinos, paracrinós y/o autocrinos. En experimentos recientes 16 de 47 adenomas hipofisarios liberaron leptina en el medio de incubación, y la leptina liberada no correlacionó con el tipo de tumor o con la liberación de otras hormonas hipofisarias. Estudios *in vitro* mostraron que la incubación de la hemihipófisis anterior de rata macho adulto y tumores hipofisarios con leptina condujeron a liberación de dosis dependientes de gonadotropinas, FSH y la subunidad  $\alpha$ .

Además, se ha demostrado que altas concentraciones de leptina inhiben la proliferación celular hipofisaria *in vitro*. Consecuentemente, la leptina puede influir directa y positivamente la función del gonadotropo al amplificar las acciones estimuladoras del eje hipotálamo-hipófisis-gónada ejercidas a nivel hipotalámico. Además, la leptina puede estar involucrada en la regulación del crecimiento y diferenciación de las células hipofisarias.

### **Leptina y esteroidogénesis gonadal**

**Leptina y ovario.** La reciente investigación de la expresión de Ob-R en varios tejidos periféricos (por ejemplo ovario, testículo y glándula adrenal) sugieren que la leptina puede tener un efecto directo sobre los blancos endocrinos inferiores del eje reproductivo. Se han enfocado sobre estudios en el ovario en donde la expresión Ob-R es abundante. Estudios *in vitro* conducidos en células de la granulosa y tecales demostraron que la leptina tiene efecto negativo en la salida de esteroides gonadales, en modelos de roedores y bovinos. En particular se ha demostrado que:

1. Leptina inhibe la progesterona inducida por insulina y la producción de  $17\beta$ -estradiol por células de la granulosa bovinas aisladas.
2. Leptina previene la secreción de progesterona y androstenediona en células tecales bovinas aisladas.
3. Leptina altera la liberación hormonalmente estimulada de  $17\beta$ -estradiol por cultivo de células de la granulosa de rata en cultivo.

Consistente con estos hallazgos se ha demostrado que la incubación de células de la granulosa de mujeres fértiles con leptina a concentraciones entre 10 y 100 ng/mL significativamente inhibe FSH e IGF-I estimulada por la producción de estradiol. Estas observaciones indican que la leptina a concentraciones comúnmente encontradas en mujeres obesas, tiene el potencial de interferir con la producción de estradiol en el folículo dominante *in vivo*, ya sea directamente o a través de la reducción del sustrato androgénico derivado de las células tecales. Además, el exceso de leptina puede alterar la respuesta ovárica a estímulos tróficos locales (por ejemplo IGF-I), producida por el folículo dominante. Si los niveles incrementados de leptina interfieren con el desarrollo del folículo dominante y producción reducida de estradiol, podría no haber un adecuado disparo para la secreción de LH, lo que resultaría en anovulación. De acuerdo con esto, algunos estudios recientes mostraron que la administración *in vivo* de leptina a ratas inmaduras sensibilizadas con gonado-





tropinas y la exposición *in vitro* de ovarios de rata intactos a leptina conducen a una marcada declinación (tres a cuatro veces) en los índices de ovulación. Al tomar juntas estas observaciones se puede explicar en parte la alta incidencia de disfunción reproductora y el mejoramiento de la anovulación después de la pérdida de peso en la mujer obesa.

Se sospecha de un supuesto papel de la leptina en la fisiopatología de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia se encuentran frecuentemente en pacientes con SOP y la insulina estimula la síntesis y secreción de leptina por los adipocitos *in vitro*. Una contribución potencial de la leptina a la patogénesis de SOP sugieren que los niveles de leptina son más altos en un subgrupo de mujeres con SOP que en mujeres sin este síndrome. Sin embargo, otros reportes no mostraron diferencias en la concentración de leptina en mujeres con SOP comparando edad e índice de masa corporal con el grupo control.

**Leptina y testículo.** La primera identificación de la expresión de Ob-R en los testículos fue por Hoggard, et al., quien detectó RNAm para el dominio extracelular común en células espermáticas murina y en células de Leydig por hibridación *in situ*. El paso de leptina a través de la barrera hematotesticular también ha sido investigado y se ha demostrado que la leptina entra al testículo por un proceso pasivo no saturable. Usando trascripción reversa (RT)-PCR, el receptor Ob-Rb (la isoforma de señalización larga) demostró ser expresado en cultivos primarios de células de Leydig de rata y en líneas celulares tumorales de Leydig (MLTC-1). En estos modelos también se ha demostrado que la leptina ejerce una inhibición rápida y dependiente de la dosis de testosterona estimulada por LH, estimulada en cultivo de células de rata. La supresión de testosterona estimulada por a.C. fue acompañada por una reducción paralela de los niveles de androstenediona y una concomitante elevación de los metabolitos precursores 17-OH progesterona, progesterona y pregnenolona compatible con una lesión inducida por leptina de la 17-20 liasa. De acuerdo con estos hallazgos, otros estudios han demostrado que la leptina inhibe la secreción de testosterona en cortes testiculares de rata incubados *in vitro*, pero no de testículos prepuberales. Estas observaciones indican que la leptina tiene el potencial de modular la red paracrina que controla la esteroidogénesis testicular estimulada por gonadotropinas, lo cual es análogo a su acción sobre el ovario. En forma interesante el efecto inhibitorio de leptina sobre la producción de testosterona estimulada por hCG apareció a concentraciones dentro del rango de los niveles de leptina circulantes en hombres obesos.

Sujetos obesos, como grupo, mostraron niveles elevados de leptina y concentraciones disminuidas de andrógenos. Se sabe desde hace algún tiempo que el grado en esta reducción de andrógenos está relacionado con la grasa corporal y recientemente se ha asociado a los niveles de leptina. La respuesta de los andrógenos a la estimulación con k.o. está alterada en el varón obeso y mediante análisis multivariado se ha demostrado que la leptina fue el mejor predictor hormonal de la reducción relacionada con la obesidad en la respuesta de los andrógenos. Estas observaciones indican que el exceso de leptina puede jugar un papel importante en el desarrollo del rendimiento androgénico reducido en el hombre obeso.

Estudios inmunohistoquímicos más recientes demostraron que las células germinales de testículo de ratón expresan el Ob-R de una manera dependiente de la edad y estadio. Posteriormente, el tratamiento *in vitro* de túbulos seminíferos aislados con leptina condujo a la fosforilación STAT-3, lo que indica que el Ob-R es funcional y capaz de enviar señal de transducción en células germinales. Estos datos sugieren que la leptina puede tener funciones testiculares adicionales, posiblemente ejercidas en la proliferación y diferenciación de células germinales, y que la pérdida de sus sitios de acción puede estar localmente involucrada en la patogénesis de infertilidad observada en los ratones deficientes en leptina.<sup>5</sup>

## REFERENCIAS

1. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endo Rev* 1999; 20(1): 68-100.
2. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *TEM* 2000; 11(8): 327-32.
3. Hileman SM, Pierroz DD, Flier JS. Leptin, nutrition and reproduction: timing is everything. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 804-7.
4. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: Perspectives and mechanisms. *Biol Rep* 1999; 60: 216-22.
5. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, Aversa A, Fabbri A. Leptin in reproduction. *TEM* 2001; 12(2): 65-72.

### Solicitud de sobretiros:

Dr. José María Tovar Rodríguez  
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas.  
Del. Gustavo A. Madero  
C.P. 07760. México, D.F.  
Tel.: 5747-7562 Ext. 330.  
Correo electrónico: capi@todito.com